



М.Ф. Баллюзек¹, С.А. Проценко², В.И. Потиевская³

Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения

¹СПб больница РАН, Санкт-Петербург

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

В обзоре представлены сведения о миокардитах и воспалительных кардиопатиях, связанных с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ), имеющиеся современные данные о стратегиях их диагностики и лечения. Широкое практическое применение иммунотерапии постепенно стало выявлять разнообразную клиническую симптоматику, течение и исходы иммуноопосредованных кардиологических нежелательных явлений (иНЯ) от достаточно редких, но потенциально жизнеопасных фульминантных форм, до малосимптомных вариантов течения, которые, однако, нередко приводят к развитию дилатационной кардиопатии, аритмий и сердечной недостаточности. Рассматриваются факторы риска, частые сопутствующие клинические состояния иммуноопосредованных миокардитов, вопросы оценки степени тяжести иНЯ, алгоритмы наблюдения. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к решению проблем ведения пациентов при развитии этого кардиотоксического иНЯ.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек; миокардит; кардиотоксичность; иммуноопосредованные кардиологические нежелательные явления; обзор

Для цитирования: Баллюзек М.Ф., Проценко С.А., Потиевская В.И. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек: стратегии диагностики и лечения. Вопросы онкологии. 2023;69(2):219–226. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-219-226

Миокардит (М) по определению ВОЗ (1995 г.) — это воспалительное заболевание миокарда, диагностированное по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям. Гистологическими доказательствами воспаления сердечной мышцы, согласно морфологическим критериям (Даллас, 1984; ВОЗ, Марбург, 1997), является наличие воспалительных инфильтратов в миокарде с дегенерацией миоцитов и их не-

крозом неишемического происхождения. Гистологическая классификация М в зависимости от типа воспалительного клеточного инфильтрата включает лимфоцитарный, эозинофильный, полиморфный, гигантоклеточный миокардит и кардиосаркоидоз (идиопатический гранулематозный миокардит) [1].

Воспалительная кардиомиопатия (КМП) — это М, сопровождающийся проявлениями сердечной дисфункции и расширением, ремоделированием желудочков, является патогенетическим механизмом развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), а возникшие изменения не могут быть объяснены гемодинамической перегрузкой или ишемической болезнью сердца [1, 2].

Миокардит — это сложный диагноз. Реальная заболеваемость неизвестна и поэтому недооценена, поскольку эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) — золотой стандарт диагностики, нечасто используется в клинической практике, показана при тяжелом течении заболевания и может представлять опасность развития осложнений [1–3]. Есть данные, что в случаях внезапной смерти, особенно в молодом возрасте, М оказывается находкой в 6–10 % и даже в 42 % аутопсий [4]. М часто проходит без специального лечения, однако прогрессирование до ДКМП отмечено в 30 % подтвержденных биопсией случаев [1, 2]. Прогноз зависит от этиологии, генетической предрасположенности к течению иммунных реакций [1, 5].

Выделяют М в зависимости от вызвавших их этиологических факторов — инфекционные и токсические, воздействие которых может вызывать прямое повреждение миокарда. Инфекционными агентами наиболее часто являются вирусы, в т. ч. и коронавирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 [1, 6, 7].

Токсический М вызывается прямым воздействием тяжелых металлов, физических факторов, токсинов, а также лекарств, в первую очередь, противоопухолевых препаратов [1, 8], таких как антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, интерлейкин-2, трастузумаб [8, 9], при этом действие токсинов часто реализуется иммуно-

опосредованными механизмами. Рассматривается и чисто иммуноопосредованный вид М как патологический иммунный ответ на лекарственные аллергены, вакцины и др. [1, 5, 8, 9].

После начала применения новой группы противоопухолевых препаратов ИКТ, которые стимулируют противоопухолевый иммунный ответ организма путем ингибирования цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), белка запрограммированной гибели клеток 1 и/или его лиганда 1 (PD-1/PDL-1), в клинических исследованиях была показана не только высокая эффективность иммунотерапии, но и появление разнообразных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) [10]. В 2016 г. впервые были опубликованы клинические случаи развития фульминантного (молниеносного) М при иммунотерапии препаратами ниволумаб и ипилиумаб [11], после чего группа ИКТ была включена в список кардиотоксических противоопухолевых средств. Развитие воспалительной КМП отнесли к специфическим формам М с иммуноопосредованной реакцией [11, 12, 13].

Механизм развития ИКТ-миокардита остается неясным, но предположительно он аналогичен развитию вирусопосредованных М, когда мишенью Т-клеток становятся антигены как опухоли, так и мышечной ткани сердца, а гистологически наблюдается инфильтрация миокарда преимущественно Т-лимфоцитами [12, 14].

Описано, что у мышей с подавленной экспрессией PD-1 на кардиомиоцитах и PD-L1 на Т-лимфоцитах возможно появление диффузных депозитов антител к иммуноглобулину G, специфических антител к кардиомиоцитам, развитию ДКМП и повышению смертности. Это может подтверждать роль PD-1 в регуляции аутоиммунных ответов в отношении тканей сердца [14]. Экспериментальные данные показали наличие инфильтрации миокарда CD4+ и CD8+ Т-клетками, а также небольшим количеством макрофагов и В-клетками при применении комбинированной иммунотерапии (ипилиумаб и ниволумаб), что оказалось схоже с гистологической картиной вирусного М [15]. Таким образом, ингибирование PD-1 и PD-L1 участвует в механизмах развития воспалительных процессов в миокарде, но необходимо дальнейшее изучение этой проблемы [14, 15].

Развитие М и воспалительной КМП безусловно зависит от генетически опосредованных особенностей реакции организма на иммунный ответ. Этот процесс можно разделить на три фазы: острая фаза с активацией врожденного иммунного ответа (длится 1–7 дней), подострая фаза с активацией адаптивного иммунного ответа (может длиться 1–4 нед.) и хроническая фаза, (длится от месяцев до нескольких лет).

Острота иммунного ответа определяет и тяжесть клинических проявлений М, быстроту формирования сердечной недостаточности (СН) и, соответственно, прогноз заболевания [1, 12]. Последняя фаза развития М может закончиться по-разному — быстрым проявлением жизнеугрожающих состояний с развитием острой сердечной недостаточности, быстрым или постепенным исходом в ДКМП с формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) или полным выздоровлением [1, 12, 15].

По характеру течения выделяют: фульминантный (молниеносный) М с внезапным началом, резким снижением сократительной функции при относительно небольших размерах камер сердца (гистологически в миокарде определяют множественные очаги воспалительной инфильтрации и некроза); острый М, для которого характерны менее стремительное начало, расширение полостей сердца, падение сократительной функции миокарда, развитие СН, умеренно-активные воспалительные инфильтраты; хронический активный М, характеризующийся постепенным началом, небольшим, но прогрессирующим снижением сократительной функции сердца, воспалительными инфильтратами различной степени выраженности, фиброзом, исходом в ХСН и ДКМП; хронический персистирующий М, для которого характерны отсутствие значимой дилатации полостей сердца и снижения показателя функции сердца — фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), благоприятный исход в миокардитический кардиосклероз [1, 2].

В настоящее время четких рекомендаций по определению степени тяжести течения ИКТ-М нет, хотя это важная и серьезная задача, поскольку градация кардиотоксического иНЯ будет влиять на принятие решений по тактике дальнейшего ведения пациента. Онкологические сообщества, в частности американское общество клинической онкологии (ASCO) [10] и RUSSCO [16], выделяют четыре градации ИКТ-М, где 1 степень тяжести проявляется бессимптомным течением и лишь отклонением в уровне кардиальных биомаркеров, 2 степень тяжести — умеренно выраженными симптомами и отклонениями в биомаркерах, 3 и 4 степени — более значимыми, вплоть до крайне тяжелых, клиническими симптомами и проявлениями декомпенсации сердечной функции. При этом рекомендации ASCO подчеркивают, что нет четких доказательств диагностической ценности стандартных ЭКГ или измерений тропонина, и стратификация по критериям оценки тяжести иНЯ в различных медицинских центрах также может различаться [10]. Кроме того, согласно рекомендациям ASCO 2021 г. по ведению кардиотоксических осложнений иммунотерапии

при подозрении на М, необходима консультация кардиолога и выполнение рекомендаций кардиологических ассоциаций по лечению СН (АСС/АНА), в которых определение степени тяжести сердечной дисфункции базируется на величине ФВЛЖ [17].

В это же время рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и международного общества кардиоонкологов (ICOS), 2022, определяют сердечно-сосудистую токсичность, связанную с терапией рака (ССТ-ССР) в двух клинических вариантах — симптомном и бессимптомном. При этом в симптомном варианте степень тяжести кардиотоксического осложнения может проявиться незначительной, умеренной, тяжелой и очень тяжелой СН, но и в бессимптомном варианте можно выделить степени тяжести М: незначительную с сохраненной ФВЛЖ $\geq 50\%$, умеренную с ФВЛЖ $< 50\%$ и тяжелую с дальнейшим снижением функции сердца [18].

Следует отметить, что в реальной клинической практике при подозрении на М на фоне проводимой противоопухолевой терапии, включая иммунотерапию, наряду с оценкой клинической картины, лабораторных показателей, ЭКГ, пациенту проводится исследование ФВЛЖ и срочная консультация кардиолога. Да, не всегда уровень ФВЛЖ, как и уровень сердечных биомаркеров, коррелирует с тяжестью М, но на сегодняшний день оценка ФВЛЖ остается признанной и необходимой в рутинной клинической практике для диагностики, стратификации степени тяжести и динамики течения осложнения.

В настоящее время существующие классификации степени тяжести ИКТ-М не предусматривают оценку уровня ФВЛЖ, хотя ряд исследователей считают это оправданным и необходимым [19]. Думаем, со временем накопленный междисциплинарный опыт разрешит эту задачу.

В практических рекомендациях RUSSCO 2022 г. по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями выделено 4 степени тяжести ИКТ-М от легкого (бессимптомного) до тяжелого течения (жизнеугрожающее состояние — отек легких, жизнеопасные нарушения ритма и проводимости, кардиогенный шок) с учетом показателей сердечных биомаркеров и ЭКГ [16].

Как и другие нежелательные явления противоопухолевой терапии, ИКТ-М делятся на ранние и поздние. Для ИКТ-терапии выделяют иНЯ, развившиеся ранее 90 и позднее 90 дней. По данным VigiBase (ВОЗ) 2019 г., ранние регистрировались почти в 3 раза чаще, чем поздние. Максимально поздно М после терапии ИКТ возник (или был диагностирован) чуть меньше, чем через 2 года после лечения [20].

Факторы риска миокардита, связанного с ИКТ, четко не определены. Отмечается, что комбинации иммунопрепаратов, такие как ипилимумаб + ниволумаб или любой ИКТ + кардиотоксичные ингибиторы тирозинкиназы VEGF, по сравнению с монотерапией, в пять раз повышают риск развития М, особенно его фульминантных форм [21, 22].

Примечательно, что примерно у одной трети пациентов с ИКТ-М во время иммунотерапии появляются явления миоизита, что возможно следует рассматривать как сигнал к развитию кардиотоксического иНЯ [24, 25]. Также влияние таких факторов, как имеющиеся в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, особенно сопровождающиеся дисфункцией левого желудочка, предшествующее лечение кардиотоксическими препаратами, генетическая предрасположенность, аутоиммунные заболевания, ждет дальнейшего изучения [21, 23].

Подозрение на развитие М и/или воспалительной КМП должно насторожить в случаях, когда у пациента возникают жалобы на появление или усиление одышки, сердцебиений, перебоев в работе сердца, кардиалгий. Такие симптомы могут быть проявлением и собственно опухолевого заболевания, что часто затрудняет врачам-онкологам диагностику кардиальной патологии [21, 23].

Клинические варианты течения М / воспалительных КМП могут различаться. Так, фульминантный и острый М могут манифестировать клиникой острого коронарного синдрома (ОКС), развитием острой и быстро прогрессирующей СН, появлением жизнеугрожающих состояний — жизнеопасные аритмии, кардиогенный шок, внезапная смерть [26, 27]. Следует обращать внимание и, скорее всего, даже на более частый вариант течения, а именно: малосимптомное постепенное прогрессирование СН, приводящее к развитию ДКМП [1, 19, 26]. Вероятно также вовлечение в воспалительный процесс перикарда с развитием миоперикардита и появлением перикардального выпота [2].

При подозрении на развитие кардиотоксического иНЯ, и в первую очередь миокардита, онколог или терапевт, наблюдающий пациента должен провести ряд рутинных обследований, в первую очередь, ЭКГ в 12 отведениях, назначить тест на тропонин (TnT/TnI) и при патологических изменениях рекомендовать консультацию кардиолога или кардиоонколога, чтобы постараться выявить М на ранних стадиях и скорректировать ведение больного [19, 28].

По данным S.S. Mahmood и соавт. (2018), у пациентов с фульминантными формами ИКТ-М нарушения на ЭКГ и повышение тропонина отмечены практически в 90 % случаев [30]. При

необходимости для уточнения характера и тяжести нарушений ритма назначается холтеровское мониторирование [19, 27, 30]. На этапе лабораторного обследования также предполагается определение уровня креатинкиназы, ее МВ фракции, С-реактивного протеина и инактивного N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) как показателя наличия и степени выраженности СН [1, 27, 30].

Инструментальными методами диагностики М будет проведение эхокардиографии (ЭХОКГ) для определения ФВЛЖ, которая часто оказывается сниженной менее 50 %, а также выявления локальных нарушений сократимости левого желудочка (что более свойственно ишемическим поражениям сердца), определение наличия гидроперикарда [19, 28, 30]. Показано, что диагностически и прогностически большую информацию о развитии кардиотоксических осложнений дает эхокардиография с определением показателя глобальной продольной деформации Global Longitudinal Strain (GLS) [31, 32]. Показатель глобальной продольной деформации более чувствителен к ранним изменениям сократимости левого желудочка, чем фракция выброса, и доказан как маркер кардиотоксичности у онкологических больных [31, 33].

При диагностике М / воспалительных КМП обязательным является исключение ишемического генеза заболевания, в связи с чем пациентам часто требуется проведение коронароангиографии (КАГ) [19, 33]. Если значимой обструкции коронарных сосудов не обнаружено, необходимо продолжить диагностический поиск в отношении М. Следует также исключить и другие сердечно-сосудистые заболевания, например, артериальную гипертензию, легочную эмболию, перикардит, синдром Такотсубо [27, 34, 35], или внесердечные невоспалительные причины — анемия, пневмония, пневмонит, плеврит, тиреотоксикоз [19, 29, 33].

В настоящее время для оценки состояния миокарда активно развивается метод магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) или кардиомагнитный резонанс (КМР) с оценкой данных по критериям Lake-Louise (Lake-Louise Criteria), предложенными для диагностики миокардита [36, 37]. КМР — это метод многопараметрической визуализации, имеет широкий спектр применения и огромный потенциал в кардиоонкологии. Среди его возможностей оценка кровотока и состояния миокарда, получение данных о воспалении, ишемии или фиброзе [36, 37]. КМР признается ключевым неинвазивным тестом для диагностики ИКТ-М, методом дифференциальной диагностики между ишемической и воспалительной КМП, а также, возможно, прогностическим маркером возникновения воспалительной КМП на более поздних сроках

иммунотерапии. Демонстрируется хорошая корреляция между КМР и ЭБМ, но метод не может исключить вирусные формы М [18, 19, 27, 37].

Появляются исследования, что высокочувствительным методом выявления очагов воспаления в миокарде при повышении уровня тропонина у пациентов, получающих иммунотерапию, может быть позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) ^{68}Ga – DOTATOC. Этот метод особенно информативен на ранней стадии ИКТ-М, когда результаты МРТ сердца могут не показать признаков острого миокардита. Кроме того ^{68}Ga – DOTATOC ПЭТ/КТ поможет выявить сопутствующий ИКТ-миозит [38]. Впрочем, исследования в этом направлении требуют продолжения.

Золотым стандартом диагностики М является ЭМБ, которая подтверждает диагноз, уточняет этиологию и тип воспаления (например, гигантоклеточный, эозинофильный, ИКТ-ассоциированный), что определяет различные методы лечения и прогноз [18, 23, 37]. Результат ЭМБ разрешает вопрос в неясных ситуациях, когда онколог и кардиоонколог должны решить продолжать или прекратить иммунотерапию [18, 23, 26, 39].

Если ЭМБ выполняется опытными специалистами в компетентных центрах, то частота осложнений невелика (0–0,8 %) [26, 39]. Биоптат ткани сердца следует анализировать с помощью гистологического, иммуногистохимического методов и полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исключения инфекционной природы М [1, 40]. ЭМБ может выявить различные признаки интерстициального воспаления, интерстициальный фиброз. Исследования показали, что при ИКТассоциированном М в миокарде наблюдались значительная Тлимфоцитарная (CD4+, CD8+) и макрофагальная инфильтрация проводящей системы сердца, межжелудочковой перегородки и перикарда [10, 18, 39, 40], тогда как В-лимфоциты и/или плазматические клетки обычно редки или отсутствуют. Воспалительная инфильтрация бывает преходящей и очаговой, в связи с чем труднодоступной или недоступной для пункции, что может привести к ложноотрицательному заключению [1, 9, 10, 18, 39].

Подводя итог: алгоритм диагностики при подозрении на ИКТассоциированный М можно представить так, как показано на рис. 1.

В настоящее время нет четких алгоритмов последующего наблюдения за пациентами, перенесшими ИКТ-М. На основании мнения ASCO и ICOS, при наличии возможного или подтвержденного М, кардиологический мониторинг должен применяться также, как у всех онкологических больных, получающих противоопухолевую кардиотоксичную терапию [10, 18, 41].

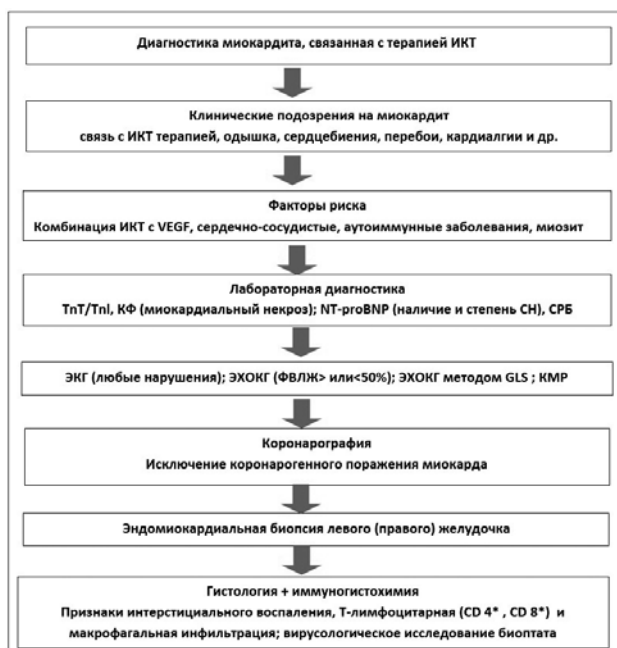


Рис. 1. Алгоритм диагностики миокардита, связанного с терапией ИКТ. ИКТ — ингибиторы контрольных точек; TnT/TnI — тропонин T/I; NT-proBNP — инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида; СН — сердечная недостаточность; СРБ — С-реактивный белок; ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЭХОКГ — эхокардиография; GLS — глобальная продольная деформация; КМР — кардиомагнитный резонанс

Лечение. Сейчас уже становится понятным, что к лечению ИКТ-ассоциированного М/воспалительной КМП следует подходить с учетом характера клинической картины развивающегося иНЯ. Конечно, незамедлительные и интенсивные меры должны быть приняты для ведения наиболее тяжело протекающих, жизнеугрожающих, молниеносных форм острого М, чаще развивающихся на глазах онкологов, но, возможно, и врачей других специальностей, что предполагает необходимость широкой информированности о проблеме ИКТ-миокардитов терапевтов, семей-

ных врачей, кардиологов. Однако проспективных и/или рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих варианты лечения ИКТ-М на сегодняшний день, нет [41, 42, 43]. Признается только то, что первым шагом в случае развития острого тяжелого ИКТ-М будет отмена иммунотерапии [10,16, 18, 39, 41,43].

Поскольку фундаментальным механизмом, объясняющим повреждение миоцитов при ИКТ-М, является чрезмерная активация цитотоксических Т-клеток, в качестве терапии подавления выраженной воспалительной реакции было предложено применение иммунодепрессантов и в первую очередь глюкокортикостероидов (ГКС) [41–44]. RUSSCO и др. национальные и международные сообщества (ASCO, ESMO, ICOS) рекомендуют начальную дозу ГКС 1 мг/кг/день перорально или в/в. Более быстрое клиническое восстановление, нормализация сердечных биомаркеров и низкая частота тяжелых сердечно-сосудистых событий отмечены при применении пульс-терапии ГКС (1000 мг/день/в/в) в течение 3–5 дней. Продолжать лечение рекомендуется в течение 4–6 нед. и снижать дозировку в зависимости от клинических симптомов и при тенденции к понижению уровня тропонина до референсных значений [10, 18, 19, 41, 43].

Рекомендации RUSSCO (табл. 1), а также ASCO и ESMO, на сегодняшний день основаны на мнении экспертов и предполагают алгоритм лечения с учетом тяжести течения М / воспалительной КМП [16, 23, 39].

Так, при 1 степени тяжести кардиотоксического иНЯ достаточно прервать ИКТ-терапию, проводить кардиомониторинг и симптоматическое лечение, рекомендовать консультацию кардиолога/кардиоонколога, поскольку даже малосимптомное течение может сопровождаться серьезными осложнениями и формированием СН.

Таблица 1. Алгоритм лечения миокардита, связанного с терапией ИКТ, в соответствии с рекомендациями RUSSCO

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень
Показания к применению ступени	2 ст.	3-4 ст., неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.	неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 24 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Постоянная отмена	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями
Иммуносупрессивные средства	ГКС1: метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Пульс терапия ГКС1 метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3-5 дней ² , далее – ГКС1: метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Продолжение терапии ГКС2 + антилимфоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или микрофенолатамофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день
Условия оказания помощи	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии или интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии, реанимации

¹Дозы по метилпреднизолону;

²Лечение 4-6 нед. с постепенной отменой до нормализации сердечной функции, при необходимости и дольше (рассмотреть на междисциплинарном на консилиуме)

При 2–4 степени тяжести кардиотоксичности следует немедленно остановить иммунотерапию, проводить кардиомониторинг ЭКГ и ЭХО КГ, а в случаях нарастания тяжести состояния пациента, дальнейших негативных изменений биомаркеров и данных инструментальных исследований, наблюдать пациента в отделении интенсивной кардиологии, проводить высокодозную терапию метилпреднизолоном. В случаях резистентности к терапии ГКС следует попытаться подключить другие иммуносупрессивные препараты и методы лечения, указанные на рис. 2 [16, 18, 43, 44].

Одна из важнейших, обсуждаемых до настоящего времени, проблем — это решение вопроса о возобновлении терапии ИКТ после успешной иммуносупрессии. Это решение, безусловно, должно основываться на междисциплинарном заключении с учетом тяжести М, его осложнений, факторов риска и показаний к необходимости продолжения иммунотерапии онкологического заболевания [10, 18, 42, 43].

К сожалению, отмечено, что рецидив М при возобновлении лечения возникает у половины пациентов [42, 43], в связи с чем возврат к иммунотерапии у лиц, перенесших тяжелое и жизнеопасное кардиотоксическое иНЯ (3-4 степень), не рекомендуется [18, 19, 42, 43]. Проблемы продолжения иммунотерапии, возникающие при ведении пациентов с субклиническими, легкими и среднетяжелыми формами М представляются еще менее изученными и нерешенными. Не вызывает сомнения лишь тот факт, что мы находимся в начале пути понимания и решения проблем, связанных с кардиотоксическими иНЯ.

Заключение

Дальнейшее развитие кардиоонкологии, совместное наблюдение пациентов онкологами и кардиологами, соблюдение алгоритмов профилактики и диагностики кардиотоксичности, в т. ч. и при ИКТтерапии могут помочь предотвратить развитие тяжелых осложнений лечения злокачественных новообразований и продлить жизнь и качество жизни онкологических больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 2013;34(33):2636–48. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
2. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* 2020;13(11). doi:10.1161/circheartfailure.120.007405.
3. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;18(3):169–93. doi:10.1038/s41569-020-00435-x.
4. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res.* 2001;50(2):399–408. doi:10.1016/s0008-6363(01)00254-1.
5. Lota AS, Halliday B, Tayal U, et al. Epidemiological trends and outcomes of acute myocarditis in the National Health Service of England. *Circulation.* 2019;140:A11463.
6. Veronese G, Ammirati E, Brambatti M, et al. Viral genome search in myocardium of patients with fulminant myocarditis. *Eur. J. Heart Fail.* 2020;22(7):1277–80. doi:10.1002/ejhf.1738.
7. Guglin M, Ballut K, Ilonze O, et al. Clinical variants of myocardial involvement in COVID-19-positive patients: a cumulative experience of 2020. *Heart Fail Rev.* 2021;27(4):1341–53. doi:10.1007/s10741-021-10129-2.
8. Nguyen LS, Cooper LT, Kerneis M, et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Nat. Commun.* 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-021-27631-8.
9. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Mu oz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016;37(36):2768–801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
10. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073–4126. doi:10.1200/JCO.21.01440.
11. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749–1755. doi:10.1056/NEJMoa1609214.
12. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000247. doi:10.1136/esmoopen-2017-000247.
13. Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4(1). doi:10.1186/s40425-016-0152-y.
14. Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6. doi:10.3389/fcvm.2019.00064.
15. Hu J-R, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):854–68. doi:10.1093/cvr/cvz026.
16. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. *RUSSCO.* 2022;12(3s2):203–241. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241 [Protzenko SA, Antimonic

- NYu, Ballyuzek MF, et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. *Malignant Tumors: RUSSCO Practical Recommendations*. 2022;12(3s2):203–41. doi:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241 (In Russ.).
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776–803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
 18. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229–361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
 19. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013757. doi:10.1161/JAHA.119.013757.
 20. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother. Cancer*. 2020;8(1):e000261. doi:10.1136/jitc-2019-000261.
 21. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447–e458. doi:10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
 22. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1527–1557. doi:10.1007/s00432-019-02927-x.
 23. Guo CW, Alexander M, Dib Y, et al. A closer look at immune-mediated myocarditis in the era of combined checkpoint blockade and targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2020;124:15–24. doi:10.1016/j.ejca.2019.09.009.
 24. Kadota H, Gono T, Shirai Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis: a case report and literature review. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2019;21(4). doi:10.1007/s11926-019-0811-3.
 25. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun. Rev*. 2020;19(8):102586. doi:10.1016/j.autrev.2020.102586.
 26. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis. *Circulation*. 2020;141(6). doi:10.1161/cir.0000000000000745.
 27. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013757. doi:10.1161/JAHA.119.013757.
 28. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur. Heart J*. 2017;38(35):2649–62. doi:10.1093/eurheartj/ehx321.
 29. Gürdoğan M. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: Practical considerations in diagnosis and management. *Anatol. J. Cardiol*. 2020; doi:10.14744/ana-toljcardiol.2020.79584.
 30. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755–64. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
 31. Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, et al. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 2020;106(18):1438–44. doi:10.1136/heartjnl-2019-316215.
 32. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75(5):467–78. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.049.
 33. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin. Transl. Oncol*. 2019;21(1):94–105. doi:10.1007/s12094-018-02017-3.
 34. Tan NYL, Anavekar NS, Wiley BM. Concomitant myopericarditis and takotsubo syndrome following immune checkpoint inhibitor therapy. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e235265. doi:10.1136/bcr-2020-235265.
 35. Serzan M, Rapisuwon S, Krishnan J, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with checkpoint inhibitor therapy. *JACC CardioOncol*. 2021;3(2):330–4. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.005.
 36. Harries I, Liang K, Williams M, et al. Magnetic resonance imaging to detect cardiovascular effects of cancer therapy. *JACC: CardioOncol*. 2020;2(2):270–92. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.011.
 37. Sato T, Nakamori S, Watanabe S, et al. Monitoring of the evolution of immune checkpoint inhibitor myocarditis with cardiovascular magnetic resonance. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(11). doi:10.1161/circimaging.120.010633.
 38. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J. Immunother. Cancer*. 2021;9(10):e003594. doi:10.1136/jitc-2021-003594.
 39. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171–90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 40. Koelzer VH, Rothschild SI, Zihler D, et al. Systemic inflammation in a melanoma patient treated with immune checkpoint inhibitors—an autopsy study. *J. Immunother. Cancer*. 2016;4(1). doi:10.1186/s40425-016-0117-1.
 41. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, et al. Clinical strategy for the diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1329. doi:10.1001/jamacardio.2021.2241.
 42. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem J-E, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics. *Circulation*. 2019;140(1):80–91. doi:10.1161/circulationaha.118.034497.
 43. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J. Immunother. Cancer*. 2017;5(1). doi:10.1186/s40425-017-0300-z.
 44. Balanescu DV, Donisan T, Palaskas N, et al. Immunomodulatory treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: Pathway toward precision-based therapy. *Cardiovasc. Pathol*. 2020;47:107211. doi:10.1016/j.carpath.2020.107211.

Поступила в редакцию 22.11.2022
 Прошла рецензирование 09.02.2023
 Принята в печать 16.02.2023

M.F. Balluzek¹, S.A. Protsenko², V.I. Potievskaya³

Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapies: diagnostic and treatment strategies

¹St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

This review aims to provide information on myocarditis and inflammatory cardiomyopathies associated with immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies. Additionally, it will present current data on strategies for diagnosis and treatment of

these conditions. As immunotherapy becomes more widely used, it has revealed diverse clinical symptoms, courses, and outcomes of cardiovascular immune-related adverse events (irAEs). These range from rare but potentially life-threatening fulminant forms to mild symptomatic courses that can lead to the development of dilated cardiomyopathy, arrhythmias, and heart failure. The review discusses the risk factors and common comorbid clinical conditions of irAE-associated myocarditis, as well as severity assessment and observation algorithms. The importance of a multidisciplinary approach to managing patients with this cardiotoxic irAE is also emphasized.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; myocarditis; cardiotoxicity; cardiovascular immune-related adverse events; review

For citation: Balluzek MF, Protsenko SA, Potievskaya VI. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapies: diagnostic and treatment strategies. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):219–226. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-219-226

Сведения об авторах

**Баллюзек Марина Феликсовна*, д-р мед. наук, проф., заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии, СПб больница РАН, 194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 72, проф. кафедры факультетской терапии, СПбГУ, 199034. Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8, литера А.; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>, marina.ballyzek@mail.ru.

Проценко Светлана Анатольевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, проф. отделения аспирантуры и ординатуры отдела учебно-методической работы, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>, s.protsenko@list.ru.

Потиевская Вера Исааковна, д-р мед. наук, заведующая научной группой кардиоонкологии МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, тел: +7(495)150–11–22; моб. тел: +7(916)151–23–31, vera.pot@mail.ru.

**Ballyuzek Marina Feliksovna*, DSc, Prof., Deputy Chief Medical Officer, Head of Cardiology Unit, St. Petersburg Hospital of the Russian Academy of Sciences; 72 Toreza Ave, St. Petersburg, 194017, Russia. Professor of the Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University; Bld. 8, Letter A, 21st Line V.O., St. Petersburg, 199034, Russia, email marina.ballyzek@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3223-0241>.

Protsenko Svetlana Anatolyevna, DSc, Leading Researcher at the Research Division of Innovative Techniques in Medical Oncology and Rehabilitation Medicine, Head of the Department of Chemotherapy and Technological Innovations, Professor at the of Postgraduate Education and Residency Training Unit of the Educational and Methodological Department, N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology. 68 Leningradskaya St., Pesochy Village, St. Petersburg, 197758, Russia, email: s.protsenko@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.

Potievskaya Vera Isaakovna, DSc, Head of the Cardio-Oncology Scientific Group, Herzen Moscow Oncology Research Institute - Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia, tel: +7 (495) 1501122; mobile: +7 (916) 1512331, email: vera.pot@mail.ru.